

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 707 294

(21) N° d'enregistrement national : 93 08259

(51) Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 403/12, 405/12, A 61 K 31/53 (C 07 D 403/12, 253:075, 295:12) (C 07 D 407/12, 253:075, 319:20)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 06.07.93.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 13.01.95 Bulletin 95/02.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : FABRE MEDICAMENT Pierre — FR.

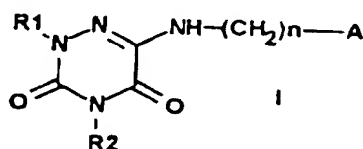
(72) Inventeur(s) : Colpaert Francis, Briley Mike et Imbert Thierry.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcoin Ahner.

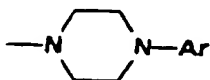
(54) Nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

(57) L'invention concerne de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine de formule générale I.



dans laquelle:

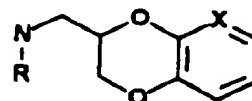
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6
- A représente un groupement de type aryl pipérazino II



II

le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel que phényle, naphyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène.

benzodioxanyl methyl amino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



III

dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et X représente un atome d'azote ou de carbone.

Elle concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un de ces composés de formule générale I.

FR 2 707 294 - A1



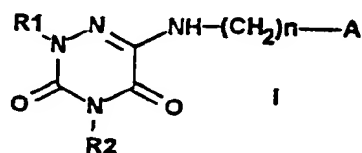
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-6 amino-(2H,4H)-1,2,4 triazine, leur préparation et leur application thérapeutique.

5 Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments anxiolytiques à profil non benzodiazépinique, la découverte et le développement de la buspirone ont suscité un nombre important de travaux. De fait, ces dernières années, de nombreux composés possédant une affinité vis-à-vis des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> ont été revendiqués pour leur activité anxiolytique et/ou antihypertensive (J. Peergaard et al. Current opinion in therapeutic Patents, Janvier 1993, 101-128).

10 Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur puissante affinité vis-à-vis du récepteur 5HT<sub>1A</sub> et leur profil pharmacologique.

Les composés de l'invention correspondent à la formule générale I

15



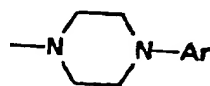
dans laquelle :

20

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6
- A représente un groupement de type

25

. aryl pipérazino II



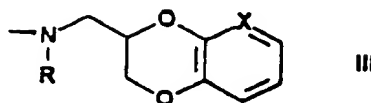
II

30

le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène.

benzodioxanyl méthyl amino ou pyridodioxanyl méthyl amino III

5



10

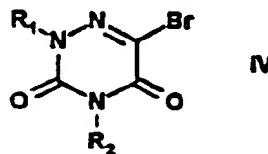
dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et X représente un atome d'azote ou de carbone.

15

En outre, l'invention couvre les sels des composés de formule générale I avec les acides pharmaceutiquement acceptables dans le cas des composés présentant une basicité suffisante, ainsi que les différents énantiomères pour les composés possédant un carbone asymétrique.

Les composés de l'invention peuvent être obtenus par un procédé chimique caractérisé en ce que l'on condense un composé de formule générale IV.

20



25

avec un composé de formule générale V.



V

30

les radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n, A ayant la même signification dans IV et V que dans la formule générale I.

Les composés de formule générale IV sont eux-mêmes obtenus selon l'invention tel que décrit ci-après :

5

a) lorsque  $R_1 = R_2 = H$ , par bromation de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4 triazine par le brome en milieu aqueux.

10 b) lorsque  $R_1 = R_2 = \text{alcoyle}$ , par alcoylation de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine en présence d'hydruure de sodium dans le DMF par un halogénure d'alcoyle puis bromation selon la même méthode que a) précédemment. Il est nécessaire, pour l'alcoylation d'isoler intermédiairement le mélange de composés monoalcoylés formés et de renouveler l'opération d'alcoylation dans les mêmes conditions pour avoir une réaction complète.

15

c) lorsque  $R_1 = H$  et  $R_2 = \text{alcoyle}$  à partir de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine par :

1 - acétylation en position 2 par-traitement à l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle

20

2 - alcoylation de la position 4 par un halogénure d'alcoyle  $R_2X$  en présence de NaH dans le DMF, X représentant Cl, Br ou I

3 - désacétylation en milieu acide tel que l'acide p.toluène sulfonique dans l'éthanol

25

4 - bromation selon la méthode décrite précédemment.

d) lorsque  $R_1 \neq R_2 = \text{alcoyle}$ , par alcoylation du composé obtenu selon c/3 par un halogénure d'alcoyle  $R_1X$  en présence de NaH dans le DMF, X représentant Br, Cl ou I puis bromation tel que décrit précédemment.

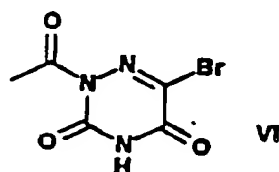
30

e) lorsque  $R_1 = \text{alcoyle}$  et  $R_2 = H$ , par :

1 - synthèse de la 3-thiooxo-5-oxo-(2H,4H)-1,2,4 triazine par condensation de l'acide glyoxylique sur le thiosemicarbazide suivi d'un traitement basique

- 2 - méthylation par l'iodure de méthyle en présence de NaH dans le DMF
- 5 3 - alcoylation en position 2 par un halogénure d'alcoyle  $R_1X$  en présence de NaH dans le DMP, X représentant Cl, Br ou I
- 4 - traitement en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique
- 5 - bromation selon la méthode décrite précédemment.

10 La préparation des composés I pour lesquels  $R_1 = R_2 = H$  peut également être effectuée de façon avantageuse en condensant l'amine V sur le composé bromé et acétylé VI



15

puis en traitant le dérivé obtenu en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide p. toluène sulfonique.

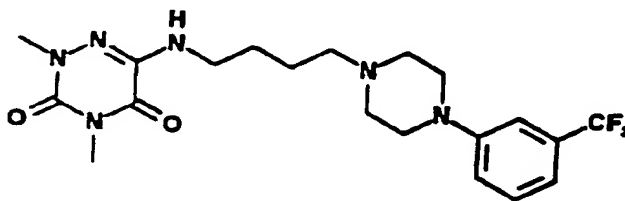
20 Le composé VI est lui même obtenu par acétylation à l'anhydride acétique ou au chlorure d'acétyle de la 6-bromo-3,5-dioxo-(2H-4H)-1,2,4 triazine.

Les composés V sont des amines commerciales ou peuvent être obtenus de façon classique telle que génération de l'amine primaire à partir du phthalimide intermédiaire.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.  
Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus selon l'invention.

### Exemple 1 :

30 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 1.



a) 2,4-diméthyl-3,5-dioxo(2H,4H)-1,2,4-triazine 1a.

5 A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile de parafine (8,8 g ; 0,22 mole) dans le DMF (100 ml) est ajoutée goutte à goutte une solution de 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine (25 g ; 0,22 mole) dans le DMF (350 ml). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute l'iodure de méthyle (27,4 ml) et maintient une nuit sous agitation. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris dans le DMF (300 ml) et additionné d'hydruure de sodium à 60 % (8,8 g ; 0,22 mole). Après 4 heures d'agitation, on ajoute l'iodure de méthyle (27,4 ml) et agite une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide, repris par une solution aqueuse saturée en NaCl (100 ml) et extrait par l'acétate d'éthyle (5 x 200 ml). Les phases organiques groupées sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées à sec sous vide. On obtient après cristallisation, lavage à l'eau et séchage sous vide le composé 1a (16,43 g).

F = 64°C

15 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck  
CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> - Acétate d'éthyle 70.30 RF : 0.53

b) 6-bromo-2,4 diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 1b.

20 Le composé 1a (13,3 g) est traité dans l'eau (100 ml) par le brome (18 ml) pendant 12 heures à 60°C. Après évaporation sous vide, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les phases organiques, groupées, sont séchées (Mg SO<sub>4</sub>) et évaporées à sec sous vide. On obtient après recristallisation dans l'éther éthylique le composé 1b (7,8 g) utilisé tel quel dans l'étape suivante.

25 c) 2,4-diméthyl-3,5-dioxo[2H,4H]-6-[4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino]-1,2,4-triazine 1.

30 Le composé 1b (1 g) et la 4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamine (1,4 g) sont chauffés pendant 3 heures au reflux du n-butanol (30 ml) en présence de triéthylamine (2 ml). Ce mélange réactionnel est concentré sous vide, repris par la soude 1N et extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Ces phases organiques séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sont concentrées sous vide et chromatographiées sur gel de silice (87 g). Le mélange éther isopropylique/dioxane/triéthylamine 80/15/5 élue le composé 1 qui est purifié, après évaporation du solvant, par recristallisation dans l'éther isopropylique.

F = 87°C

5

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

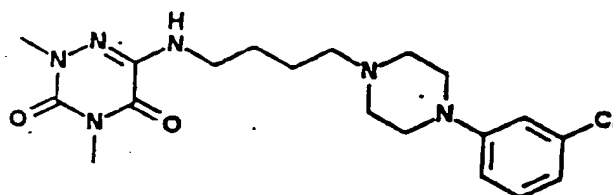
Rf = 0,3.

**Exemple 2 :**

10

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 2.

15



Ce composé est préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butylamine.

20

F = 122°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

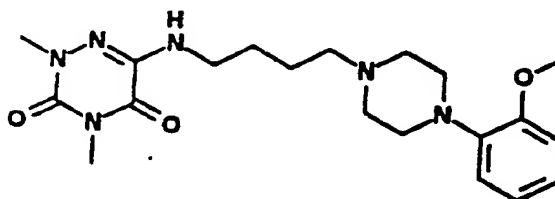
Rf = 0,3.

25

**Exemple 3 :**

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 3.

30



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butylamine.

5

F = 122°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

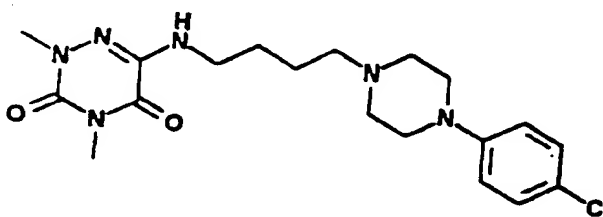
R<sub>f</sub> = 0,3.

10

**Exemple 4 :**

2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 4.

15



20

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butylamine.

F = 102°C

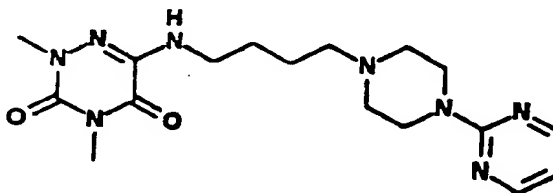
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

25 Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R<sub>f</sub> = 0,35.

**Exemple 5 :**

30 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-pyrimidylyl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.





Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 4-(4-(2-pyrimidyl)pipérazino)butylamine.

5

F = 120°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

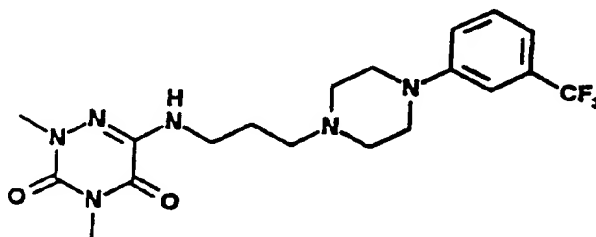
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

Rf = 0,2.

# 10 Exemple 6 :

2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine 6.

15



20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 109°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

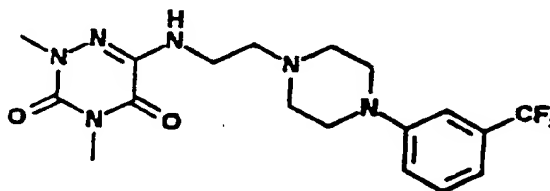
25

Rf = 0,3.

# Exemple 7 :

2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamino)-1,2,4-triazine 7.

30



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamine.

5

F = 90°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-10-5

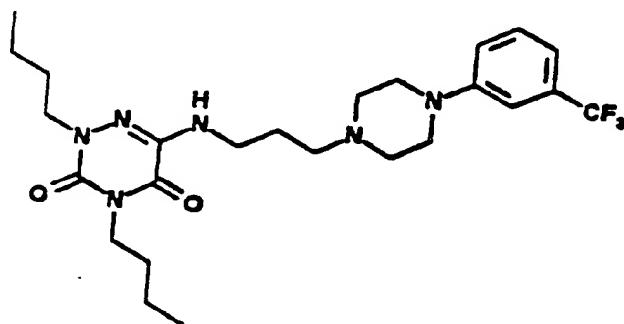
R<sub>f</sub> = 0,33.

10

**Exemple 8 :**

2,4-dibutyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine 8.

15



20

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade a) le bromure de butyle et au stade c) la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 66°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

25

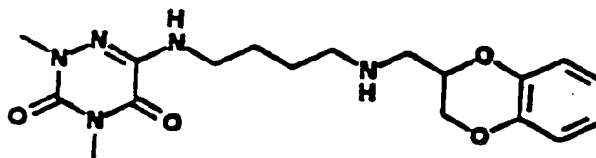
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 85-15-5

R<sub>f</sub> = 0,48.

**Exemple 9 :**

30

2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(4-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 9.



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 4-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)butylamine.

5

F = 214°C (chlorhydrate)

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

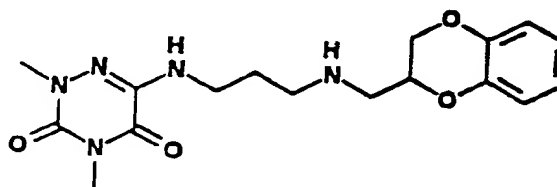
Ether éthylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

R<sub>f</sub> = 0,2.

# 10 Exemple 10 :

2,4-diméthyl-3,5 dioxo-(2H, 4H)-6-(3-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)propyl-amino)-1,2,4 triazine 10.

15



20

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade c) la 3-(1,4-benzodioxan-2 ylméthylamino)propylamine.

F = 120°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Chloroforme - Méthanol 90-10

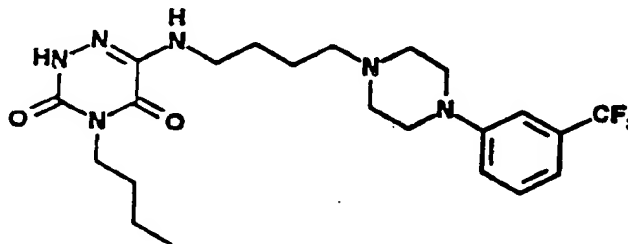
R<sub>f</sub> = 0,42.

25

# Exemple 11 :

4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 11.

30



a) 2-acétyl-3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine 11a.

5 La 3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine (48,88 g) est chauffée au reflux de l'anhydride acétique (300 ml) pendant 90 minutes. Après refroidissement et concentration à sec sous vide, le résidu est repris au toluène (300 ml) et refroidit à 0°C pendant 2 heures. Le précipité blanc formé est filtré, essoré et séché sous vide à 70°C pour donner le composé 11a (57,6 g).

10 F = 150°C  
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH : 85-15  
Rf = 0,61.

b) 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H) 1,2,4-triazine 11b.

15 A une suspension d'hydruure de sodium à 50 % (4,8 g) dans le DMF (100 ml), on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à l'ambiante le composé 11a (15,5 g) en solution dans le DMF (200 ml). Après 2 heures d'agitation on ajoute le bromobutane (20 g) et maintien l'agitation pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide à 60°C, repris à l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. Après concentration à sec sous vide, l'huile est reprise à l'éthanol (100 ml) puis additionnée d'acide p. toluène sulfonique (2 g). Après  
20 chauffage à reflux 2 heures et abandon à température ambiante pendant 12 heures, le mélange réactionnel est filtré. Le précipité est lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à l'eau puis séché à l'étuve sous vide pour donner le composé 11b (8,7 g).

F = 135°C  
25 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck  
CHCl<sub>3</sub>-MeOH : 9-1  
Rf = 0,35.

c) 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4 triazine 11

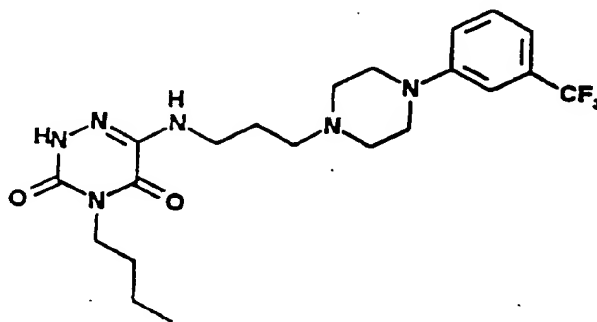
30 Le composé 11b est traité de manière identique à celle décrite dans l'exemple 1b et 1c pour conduire au composé 11.

F = 140°C  
CCM : gel de silice 60F254 Merck  
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5  
Rf = 0,45.

Exemple 12 :

5 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propyl-  
amino)-1,2,4 triazine 12.

10



15 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 11 en utilisant au dernier  
stade la 3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamine.

F = 154°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

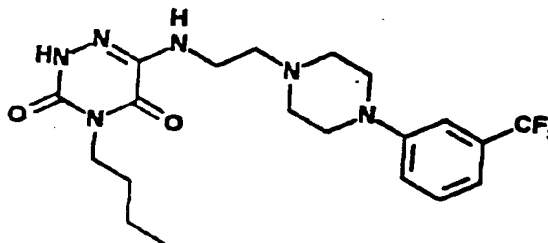
Rf = 0,40.

20

Exemple 13 :

25 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthyl-  
amino)-1,2,4-triazine 13.

25



30 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 11 en utilisant au dernier  
stade la 2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamine.

F = 149°C

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

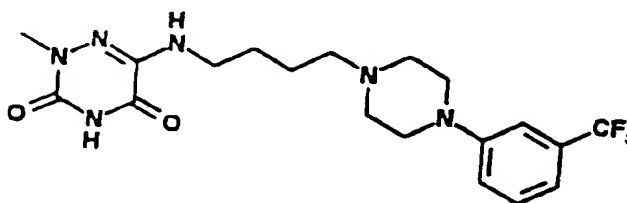
Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

Rf = 0,35.

**Exemple 14 :**

- 5 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 14.

10



- 15 a) 3-thioxo-5-oxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 14a.

A une solution d'acide glyoxylique à 50 % (148 g ; 110 ml) dans l'eau (1 litre), on ajoute une solution de thiosemicarbazide (91,1 g) dans l'eau (1 litre) à 70°C. Après 1 heure sous agitation, le mélange est abandonné 12 heures à 0°C. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 70°C.

- 20 Le composé ainsi obtenu (112 g) est repris par la soude N (1500 ml) et porté 3 heures à reflux. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute goutte à goutte l'acide acétique (91 ml) et abandonne 1 nuit. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide à 80°C en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner le composé 14a (62 g).

25 F = 260°C

- b) 3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine 14b.

- 30 Le composé 14a (62 g) en solution dans la soude 2 N (480 ml) est traité par une solution d'iodure de méthyle (30 ml). Après 2 heures à température ambiante sous agitation, on ajoute goutte à goutte l'acide acétique (36 ml) et abandonne 1 nuit à 0°C. Le précipité formé est filtré, essoré et séché sous vide à 60°C en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner le composé 14b (56,4 g).

F = 215°C

c) 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 14c.

5 Le composé 14c (14,3 g) en solution dans le DMF (140 ml) est ajouté à une suspension de NaH à 60 % (4,2 g) dans le DMF (40 ml).

Après 2 heures d'agitation à température ordinaire, on ajoute l'iodure de méthyle (7,5 ml) et agite 12 heures supplémentaires. Après concentration sous vide, le résidu est repris à l'eau (20 ml) et extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques, séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sont concentrées à sec sous vide. L'huile brune ainsi  
10 obtenue (14,2 g) est traitée par l'acide chlorhydrique 2N (80 ml) pendant 30 minutes à 100°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées sous vide. Le résidu est repris à l'éther éthylique chaud (100 ml), traité au charbon actif et concentré à sec sous vide. Par recristallisation dans le toluène, on obtient, après séchage à 60°C sous vide, le composé 14c (2,6 g).

15 F = 118°C.

d) 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl-amino)-1,2,4-triazine 14.

20 Le composé 14c est traité de manière identique à celle décrite dans l'exemple 1b et 1c pour conduire au composé 14.

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Ether isopropylique - dioxane - triéthylamine 80-15-5

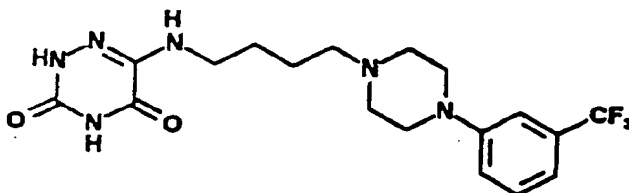
R<sub>f</sub> = 0,40

25

#### Exemple 15 :

3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 15.

30



a) 2-acétyl-6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 15a.

5

La 6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine (5 g), obtenue à partir de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine selon la technique décrite à l'exemple 1b, est traitée par l'anhydride acétique (50 ml) pendant 7 heures à reflux. Après concentration à sec sous vide et reprise à l'éther éthylique, le précipité est filtré, essoré et séché sous vide à 50°C pour donner le composé 15a (4,6 g).

10

b) 3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine 15.

15

Le composé 15a (2,44 g) en solution dans le butanol (15 ml) est traité par la 4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamine (2,88 g) en présence de triéthylamine (1,5 ml) à reflux pendant 8 heures. Après concentration à sec sous vide et reprise à l'éthanol (50 ml), on ajoute l'acide p-toluène sulfonique (1,5 g) et traite 4 heures à reflux. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide, repris par l'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml). Les phases organiques séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sont concentrées et chromatographiées sur silice. Le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10 fournit, après concentration à sec sous vide, le dérivé 15 (1,26 g).

20

F = 94°C  
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH - NH<sub>4</sub>OH 90-9-1  
R<sub>f</sub> = 0.46

25

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>.

30

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT<sub>1A</sub> est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **343**, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est disséqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline (10<sup>-5</sup>M), CaCl<sub>2</sub> (4 mM) et acide



- ascorbique (0,1 %) dans du Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.
- 5 Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de différentes concentrations de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (comprises entre 0,06 et 8 nM), 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT (10<sup>-5</sup>M, pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.
- 10 Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., **343**, 106-116, 1991). Toutes les dilutions de produits à étudier sont réalisées dans le tampon de réaction. Les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu. Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomolaire, la plus faible concentration testée est 10<sup>-11</sup>M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée est 10<sup>-4</sup>M. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C
- 15 pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7, 4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifer Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3 fois.
- 20 La constante de dissociation ( $K_D$ ) et le nombre maximum de sites de liaison ( $B_{max}$ ) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND (Biosoft) (Munson et Rodbard, Anal. Biochem., **107**, 220-239, 1980). Les constantes d'affinité ( $K_i$ ) des produits de référence sont estimées à partir des expériences de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode
- 25 admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité. Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de  $pK_i$  sont données sous forme de moyenne  $\pm$  SEM de 3 à 5 expériences.
- 30 Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les  $pK_i$  5-HT<sub>1A</sub> pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Bupirone qui est utilisée en clinique.

Tableau 2 : affinité pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>

5

10

15

Composé n°	pKi
1	9.50
2	9.40
3	9.21
6	7.79
9	8.57
10	8.42
11	7.90
Buspirone	7.95

20

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>.

25

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leur capacité de provoquer le syndrome 5-HT, qui est caractérisé par une flexion et une extension alternées des pattes avant (reciprocal fore-paw treading : FPT), la rétraction de la lèvre inférieure (lower-lip retraction : LLR) et par une posture où la surface ventrale de l'animal est en contact avec le sol de la cage avec les pattes arrières étendues (flat body posture : FBP).

30

Les expériences de l'évaluation du syndrome 5-HT sont réalisées chez le rat mâle (Sprague Dawley) selon la méthode décrite par F.C. Colpaert et al. (Drug Dev. Res., 26, 21-48 ; 1992).

Le tableau 3 donne, à titre d'exemple, les doses actives (ED<sub>50</sub>) pour certains dérivés de l'invention par rapport à un produit de référence, la Buspirone.

5

Tableau 3 : Syndrome 5-HT

Composé n°	ED <sub>50</sub> : mg/kg ip		
	FBP	LLR	FPT
1	0.31	0.31	0.31
2	0.31	0.31	40
Buspirone	5.0	1.25	> 40

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent, *in vitro*, une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>. *In vivo*, ils montrent une activité agoniste au niveau de ces récepteurs.

Les composés de l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles de sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régulation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

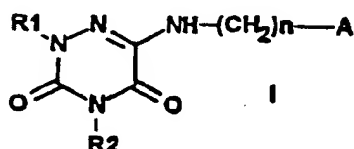
Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

REVENDICATIONS.

5

I) Nouveaux dérivés de 3,5-dioxo-6-amino-(2H,4H)-1,2,4-triazine correspondant à la formule générale I.

10



15

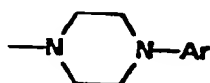
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6
- A représente un groupement de type

20

. aryl pipérazino II

25



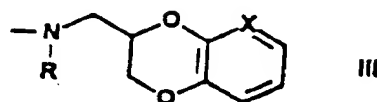
II

30

le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique tel que phényle, naphyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène.

5

benzodioxanyl méthyl amino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



10

dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et X représente un atome d'azote ou de carbone ainsi que les sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables de ces molécules et les énantiomères pour celles présentant un carbone asymétrique.

15

2) Composés de formule générale I selon la revendication 1 caractérisés en ce que ils sont choisis parmi :

20

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

25

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(4-chlorophényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

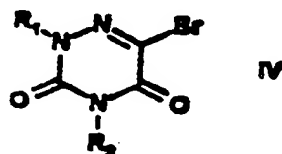
30

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(2-pyrimidyl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine.

- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamino)-1,2,4-triazine.
- 5    - 2,4-dibutyl-3,5-dioxo(2H,4H)-6(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine.
- 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 10    - 2,4-diméthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)propylamino)-1,2,4-triazine.
- 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 15    - 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propylamino)-1,2,4-triazine.
- 4-butyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthylamino)-1,2,4-triazine.
- 2-méthyl-3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.
- 20    - 3,5-dioxo-(2H,4H)-6-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butylamino)-1,2,4-triazine.

- 25    3) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on obtient les composés de formule I par réaction d'une 6-bromo-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine IV avec une amine de formule V.



V

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$ , A ayant la même signification que précédemment.

- 5 4) Procédé de préparation des composés chimiques selon la revendication 3 caractérisé en ce que la réaction entre les composés IV et V est effectuée au reflux du butanol en présence d'une base telle que la triéthylamine.
- 5) A titre de médicaments nouveaux utilisables dans le traitement des maladies nécessitant des agonistes de récepteurs 5HT<sub>1A</sub>, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.
- 10 6) A titre de médicaments nouveaux utiles, par exemple, pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, la régularisation de prise de nourriture, la régularisation de la sécrétion gastrique, le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.
- 15 7) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2.
- 20 8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 en association avec tout excipient approprié.
- 9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 associé à un autre principe actif.

25

30

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2707294

N° d'enregistrement  
nationalFA 487631  
FR 9308259

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP-A-0 478 954 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) * revendications *	1,5	
A	EP-A-0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) * revendications *	1,6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche			Examinateur
7 Mars 1994			Van Bijlen, H
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication  ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			